

公開特許公報

JP 昭53-65854

⑤Int. Cl.² 識別記号 ⑥日本分類 庁内整理番号 ④公開 昭和53年(1978)6月12日
 C 07 C 177/00 1 0 4 16 C 86 6742-43 発明の数 1
 A 61 K 31/215 A E L 30 G 128.1 7432-44 審査請求 未請求
 30 H 72 5727-44 (全 17 頁)

⑭シクロペンタン誘導体の新規な製法

⑰特 願 昭52-140591

⑱出 願 昭52(1977)11月22日

優先権主張 ⑲1976年11月24日⑳イギリス国
(GB)㉑49089/1976㉒発 明 者 マイケル・ピーター・リア・キ
ヤットンイギリス国エセックス州アツプ
ミンスター・グロスブナーガー
デンズ10番

同 トレバー・パーカー

イギリス国エセックス州ロムフ

オード・レイクライズ59番

㉓発 明 者 ゴードン・レオナード・ワトキ
ンスアメリカ合衆国カリフォルニア
州 (91505) パーバンク・スク
リーンランドドライブ1316番㉔出 願 人 メイ・アンド・ベーカー・リミ
テッドイギリス国エセックス州(アー
ル・エム10・7 エックス・エ
ス)ダグナム(番地なし)

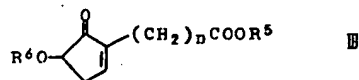
㉕代 理 人 弁理士 山下白

明 細 書

1. 発明の名称 シクロペンタン誘導体の新規な
製法

2. 特許請求の範囲

1) 銅化合物の存在下に一般式

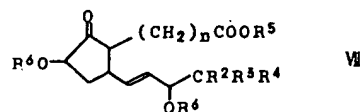


(式中、R⁵は1～12個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わし、dは4～8の整数を表わしそしてR⁶は適当な酸に不安定な保護基を表わす)の化合物を、一般式

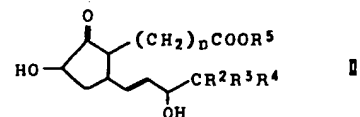


(式中、R²およびR³は同じかまたは異なっていてそれぞれは水素原子または1～4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそしてR⁴は水素原子または1～

10個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす)の化合物の溶液と反応させて、一般式



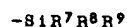
(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびdは先に定義した通りであり、R⁶によって表わされる基は同じかまたは異なっている)の生成物を生成させ、次いで一般式VIの化合物を穏和な酸性条件で加水分解して一般式



(式中、R²、R³、R⁴、R⁵およびdは先に定義した通りである)の化合物を生成させることからなる、前記一般式VIIの化合物を製造する方法。

2) 前記一般式Ⅲの化合物を、前記一般式Ⅳの化合物のエーテル中の溶液と、無水条件下で不活性雰囲気および低温において反応させる、前記第1項による方法。

3) 酸に不安定な基 R^6 が1~4個の炭素原子を有する少なくとも1個の直鎖または枝分れ鎖アルキル基によつて置換または置換されていない2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、一般式



(式中、 R^7 および R^8 は同じかまたは異なつていてそれぞれはメチルまたはエチル基を表わしそして R^9 は1~4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす)のトリアルキルシリル基または一般式



(式中、 R^{10} は水素原子または1~4個の炭素

原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそして R^{11} は1~4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす)の1-アルコキシアルキル基である、前記第1項または第2項による方法。

4) 酸不安定な保護基が2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、トリメチルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、第3ブチルジメチルシリルまたは1-エトキシエチル基である、前記第1項、第2項または第3項による方法。

5) エーテルがジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランである、前記第2項ないし第4項のいずれかによる方法。

6) 銅化合物がエーテル溶剤に可溶性の第1銅化合物である、前記第2項ないし第5項のいずれかによる方法。

7) 不活性雰囲気が窒素またはアルゴンでありそして一般式Ⅲの化合物と一般式Ⅳの化合物との反応が-10°ないし-80℃で行なわれる、前記第2項ないし第6項のいずれかによる方法。

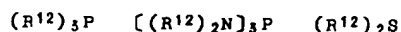
8) 一般式Ⅲの化合物と一般式Ⅳの化合物との反応が-15と-25℃の間で行なわれる、前記第1ないし第7項のいずれかによる方法。

9) 一般式Ⅳの化合物の加水分解が不活性有機溶剤の存在下に60~80% v/v 水性酢酸中に行なわれる、前記第1項ないし第8項のいずれかによる方法。

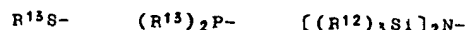
10) 加水分解が15°ないし50℃の温度で行なわれそして不活性有機溶剤がジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランである、前記第9項による方法。

11) 銅化合物がアルキニル銅と水溶性第3ホス

フィンとによつて生成された錯化合物あるいはハロゲン化第1銅と一般式Ⅵ、 R または X



の化合物あるいは一般式Ⅷ、 Y または XII



のリガンド(上記各式中、 R^{12} は1~4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそして R^{13} はアリール基を表わす)とによつて生成された錯化合物である、前記第1項ないし第10項のいずれかによる方法。

12) 銅化合物がペンチニル銅とヘキサメチルりん酸トリアミドとによつて生成された錯化合物あるいは次化第1銅と前記第11項に示された一般式Ⅵ、 R または X の化合物あるいは一般式Ⅷ、 Y または XII のリガンドとによつて

生成された鉛化合物である、前記第 1 項ないし第 1 1 項のいずれかによる方法。

- 13) 前記第 1 項に示した一般式Ⅱ、ⅣおよびⅤ中の R^4 が 1~10 個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わすものである、前記第 1 項ないし第 1 2 項のいずれかによる方法。

- 14) R^4 が 3 または 6 個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす、前記第 1 3 項による方法。

- 15) R^4 が 4 個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす、前記第 1 3 項による方法。

- 16) 前記第 1 項に示された一般式Ⅱ、ⅢおよびⅣにおける n が 6 を表わす、前記第 1 項ないし第 1 5 項のいずれかによる方法。

- 17) 前記第 1 項に示された一般式Ⅱの化合物

載された前記第 1 項による方法。

- 22) 例 3 に関して実質的に本文に記載された前記第 1 7 項による方法。

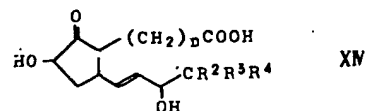
- 23) 出 - (10R および 8,15S) - 11 - デオキシ - 10 - ヒドロキシプロスタグランジン E_1 メチルエステル。

- 24) 出 - (10R および 8,15R) - 11 - デオキシ - 10 - ヒドロキシプロスタグランジン E_1 メチルエステル。

- 25) 出 - (10R および 8,15S) - 11 - デオキシ - 10 - ヒドロキシプロスタグランジン E_1 およびその非毒性塩。

- 26) それぞれ前記第 1 項および第 1 7 項に記載された一般式Ⅱまたは XN の化合物あるいは前記第 1 項ないし第 2 2 項のいずれかに記載された方法によつて製造された場合の一般式 XN の化合物の塩。

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および n は前記第 1 項に定義した通りである) を水性条件で酵母の作用によつて加水分解することからなる、一般式



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は前記第 1 項に定義した通りである) の化合物を製造する方法。

- 18) 酵母がパン酵母である、前記第 1 7 項による方法。

- 19) 得られた一般式 XN の化合物をそれ自体既知の方法によつてその塩に換える工程を続行を行なり、前記第 1 7 項または第 1 8 項による方法。

- 20) 実質的に先に述べられたような前記第 1 項または第 1 7 項による方法。

- 21) 例 1 または例 2 に関して実質的に本文に記載

- 27) 前記第 1 ないし 1 6 項、第 2 0 項または第 2 1 項のいずれかに記載された方法によつて製造された場合の出 - (10R および 8,15S) - 11 - デオキシ - 10 - ヒドロキシプロスタグランジン E_1 メチルエステル。

- 28) 前記第 1 ないし 1 6 項、第 2 0 項または第 2 1 項のいずれかに記載された方法によつて製造された場合の出 - (10R および 8,15S) - 11 - デオキシ - 10 - ヒドロキシプロスタグランジン E_1 メチルエステル。

- 29) 前記第 1 7 項、第 1 8 項、第 2 0 項または第 2 2 項のいずれかに記載された方法によつて製造された場合の出 - (10R および 8,15S) - 11 - デオキシ - 10 - ヒドロキシプロスタグランジン E_1 。

- 30) 前記第 2 3 項、第 2 4 項および第 2 5 項のいずれかに記載したような一般式Ⅱまたは XN

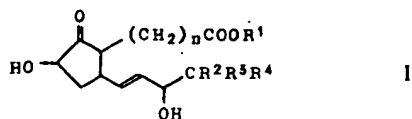
の少なくとも1種の化合物あるいは前記第25項に記載した化合物の非毒性塩を薬学的担体または被覆と組合せてなる、薬学組成物。

31) 例4に関して実質的に先述された前記第30項による薬学組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、シクロペンタジエン誘導体の新規な製法、新規なシクロペンタン誘導体およびそれらを含有する組成物に関する。

本発明は、一般式



〔式中、R¹は水素原子または1～12個（例えば1～4個または7～12個）の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わし、R²およびR³は同じかまたは異なっていてそれ

中のヒドロキシメチレン基の炭素原子に存在する。さらにキラリテイ中心は基- $\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 中にかまたはR¹、R²、R³およびR⁴によつて表わされるアルキル基中に存在することができる。周知のようにキラリテイ中心の存在は異性現象の存在をもたらす。しかしながら、本発明による一般式Iの化合物はすべて側鎖 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ が相互にトランスであるような配置を有する。従つて、相互にトランス配置でそれらの側鎖 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ を有する一般式Iのすべての異性体とそれらの混合物は、本発明の範囲内にある。

一般式Iの化合物の新規な製法ばかりではなく、本発明はこれまでに記載されておらずかつ特性も明らかにされていなかった一般式Iの範囲内の新規な化合物それ自体を包含する。

それは水素原子または1～4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わし、R⁴は水素原子または好ましくは1～10個（好ましくは、3、6またはさらに詳しくは4）の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わし、そしてnは4～8好ましくは6の整数を表わす〕

の化合物およびR¹が水素原子を表わす場合その非毒性塩の新規な製法を提供する。

一般式Iの化合物において、側鎖 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ 中のビニレン基はトランス配置にある。

当業者にとつて明らかなように、一般式Iで示された構造は少なくとも4個のキラリテイ中心を有し、これらキラリテイ中心のうちの3個は水酸基と側鎖 $-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$ が結合した環状炭素原子に存在し、そして4番目のキラリテイ中心は側鎖 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CR}^2\text{R}^3\text{R}^4$

一般式Iの化合物は、英国特許第1,424,806号および他の国の相当する特許例えば米国特許第3,923,872号、同第3,933,890号、同第4,045,467号およびそれから分割された米国特許出願第652,329号（1976年1月26日出願）各明細書に記載された化合物の範囲内にある。

米国特許出願第204,772号（1971年12月3日）および米国特許出願第287,249号（1972年9月8日）から優先権を主張した英国特許出願第1,405,301号およびフランス特許出願第72/42929（2,162,213）号各明細書はまたとりわけ一般式Iの範囲内の特定なクラスの化合物を記載し特許請求している。

本明細書中ではJ. Med. Chem. 17(9)、(1974)、911～918に記載されたネルソン氏の命名法が用いられる。

一般式Iの化合物およびR¹が水素原子を表わ

す場合それらの非毒性塩は、例えば血圧降下、気管支拡張、胃酸分泌の抑制、陣痛の刺激および中枢神経系抑制活性を含めて価値ある薬理学的性質を有する。

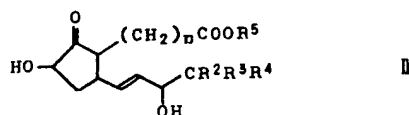
実験室の試験では、出-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステルは、ラットに子宮収縮を起させる場合天然のプロスタグランジンE₁より0.3倍活性であり、そして静脈内に投与すると活性の持続は3ないし7分であつた。

麻酔をかけた猫では、出-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステルは、静脈内に投与すると心臓拡張期の血圧が20mmHg降下してプロスタグランジンE₁より0.2倍活性であつた。

化合物たる出-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグラン

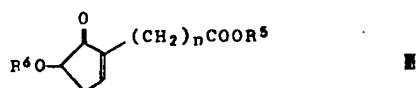
ジンE₁メチルエステルおよび出-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁は、これまでに具体的に記載されることもなかつたしまた特性づけられもしなかつたので、それらおよび後述するそれらの製法ならびにそれらを含む組成物は本発明の特別な特徴を構成する。

本発明の特徴によれば、一般式Iの範囲内にある一般式



(式中、R⁵は1~12個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそしてn

は先に定義した通りである)の化合物は、一般式

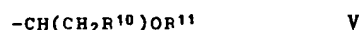


[式中、R⁵およびnは先に定義した通りでありそしてR⁶は適当な酸に不安定な保護基を表わし適当な酸に不安定な保護基は酸性加水分解によつて容易に除去され且つ副反応を生じない基例えば2-テトラヒドロピラニル基(1~4個の炭素原子を有する少なくとも1個の直鎖または枝分れ鎖アルキル基によつて置換されたまたは置換されていない)または2-テトラヒドロフランニル基または一般式



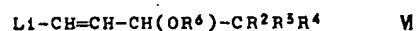
(式中、R⁷およびR⁸は同じかまたは異なつてもよくそれぞれはメチルまたはエチル基を表わし、そしてR⁹は1~4個の炭素原子を有す

る直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす)のトリアルキルシリル基例えばトリメチルシリル、ジメチルイソプロピルシリルまたは第3ブチルジメチルシリル基あるいは一般式



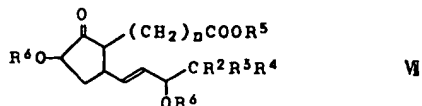
(式中、R¹⁰は水素原子または1~4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそしてR¹¹は1~4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わす)の1-アルコキシアルキル基例えば1-エトキシエチル基である]

の化合物を、一般式



(式中、R²、R³、R⁴およびR⁶は先に定義した通りである)の化合物のエーテル(例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン)中溶液と、銅化合物好ましくはエーテル溶剤に可溶

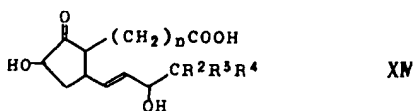
性の第1銅化合物の存在下に、無水条件下で不活性雰囲気（例えば窒素またはアルゴン）および低い温度（好ましくは -10° ないし -80° でさらに詳しくは -15° ないし -25° ）で反応させて一般式



（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および n は先に定義した通りであり、 R^6 によつて表わされた基は同じかまたは異なっている）の生成物を生成させそして次いで穏和な酸性条件（例えば60～80% v/v 水性酢酸中で不活性有機溶剤例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランの存在下に好ましくは 15° ないし 50° の温度）で一般式VIの化合物を加水分解して一般式IIの化合物を生成させることによつて製造される。

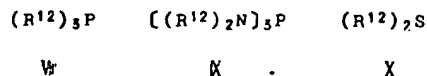
第857～874頁および同第94巻（1972）第7210頁に記載された方法を適用または採用することによつて製造することができる。

さらに本発明の特許によれば、一般式Iの範囲内の一般式

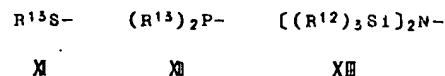


（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 および n は先に定義した通りである）の化合物は、水性条件で酵母好ましくはパンの酵母の作用によつて一般式IIの化合物を加水分解することによつて製造される。

適当な銅化合物はアルキニル銅例えばペンチニル銅と水溶性第3ホスフィン例えばヘキサメチルりん酸トリアミドとによつて生成された錯化合物あるいはさらに詳しくはハロゲン化第1銅例えば灰化第1銅と一般式VII、XまたはX



の化合物あるいは一般式XI、XII、XIII

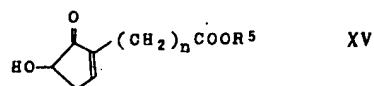


（式中、 R^{12} は1～4個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそして R^{13} はアリール基例えばフェニル基を表わす）のリガンドとによつて生成された錯化合物を包含する。

一般式VIの化合物と銅化合物は、既知の方法例えばJ. Am. Chem. Soc. 第97巻（1975）

一般式Iの化合物の前記の新規な製法は、既知の方法より反応工程が少くてすみ、すぐれた結果を与えるので従来技術の改良を構成する。

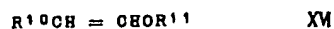
一般式IIIの化合物は、既知の方法を適用または採用することによつて、一般式



（式中、 R^5 および n は先に定義した通りである）の化合物から製造することができる。

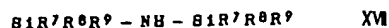
例えば、 R^6 が2-テトラヒドロピラニル基（1～4個の炭素原子を有する少くとも1個の直鎖または枝分れ鎖アルキル基によつて置換されているかまたは置換されていない）または2-テトラヒドロフラニル基または一般式V（式中、 R^{10} および R^{11} は先に定義した通りである）のトアルコキシアルキル基を表わす一般式IIの化合物は、触媒量の酸例えば酢酸（例えば濃塩

酸)または強い有機酸(例えばp-トルエンスルホン酸)の存在下に、一般式XVの化合物を、2,3-ジヒドロピランまたは適当なアルキル化2,3-ジヒドロピランとかまたは2,3-ジヒドロフランとかあるいは一般式



(式中、 R^{10} および R^{11} は先に定義した通りである)の化合物例えばエチルビニルエーテルと反応させて製造することができる。反応は不活性有機溶剤例えばハロゲン化炭化水素例えばジクロルメタンの存在下に15°ないし75°好ましくは20°ないし40°の温度で行うことが好ましい。

R^6 が一般式IV(式中、 R^7 、 R^8 および R^9 は先に定義した通りである)のトリアルキルシリル基を表わす一般式IIの化合物は、一般式XVの化合物を、一般式

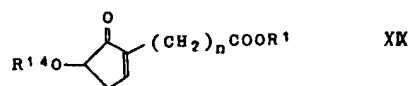


(式中、 R^7 、 R^8 および R^9 は先に定義した通りである)のヘキサアルキルジシラザンと、一般式



(式中、 R^7 、 R^8 および R^9 は先に定義した通りである)の化合物または塩化水素ガスの存在下で、乾燥条件例えば溶剤としての乾燥テトラヒドロフラン中で反応させて製造することができる。

一般式XVの化合物は、一般式

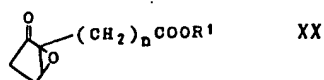


(式中、 R^{14} は水素原子またはカルボン酸アシル基例えば1~5個の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルカノイル基またはベンゾイル基を表わし、 R^1 は水素原子または1~12個

(例えば1~4個または7~12個)の炭素原子を有する直鎖または枝分れ鎖アルキル基を表わしそしてnは4~8好ましくは6を表わす)の範囲内にある。

一般式XXの前記化合物および R^1 が水素原子を表わす場合には、それらの塩は一般式Iの化合物を製造するための重要な中間体であつて、特願昭52-1589号(昭和52年1月12日出願)明細書に記載されている。

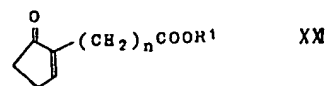
一般式XXの化合物は、一般式



(式中、 R^{14} およびnは先に定義した通りである)の化合物を、酸好ましくは反応媒体としての酸と、好ましくは高められた温度で例えば反応混合物の還流温度で反応させて製造される。 R^{14} がアシル基を表わす(R^{14} およびnは先に定義し

た通りである)一般式XXの化合物を製造するためには、用いられる酸試薬は一般式 $R^{14}-OH$ に相当する酸であり、そして R^{14} が水素原子(R^{14} およびnは先に定義した通りである)を表わす一般式XXの化合物を製造するためには、用いられる酸試薬は無機酸好ましくは希無機酸例えば好ましくは不活性有機溶剤例えばアセトンまたはジオキサンの存在下の希硫酸である。

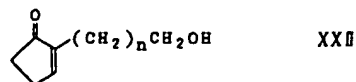
一般式XXの化合物は、一般式



(式中、nおよび R^1 は先に定義した通りである)の化合物のエポキシ化によつて、好ましくは過酸化水素およびアルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム)と、不活性有機溶剤例えば低級アルカノール(例えばメタノール)中で室温に近いかまたはそれ以下の温度好ましくは

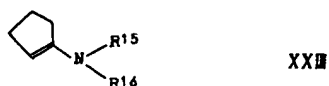
0~250で反応させることによつて製造される。

R¹が水素原子(R は先に定義した通りである)を喪失一般式XXの化合物は、一般式



(式中、n は先に定義した通りである)の化合物の酸化によつて、好ましくは不活性有機溶剤例えばアセトンの存在下に室温に近いかまたはそれ以下の温度で三酸化クロムおよび水性硫酸の作用によつて、製造される。

一般式XXIIの化合物は、一般式



(式中、R¹⁵ および R¹⁶ はそれぞれアルキル基を喪失するかあるいは R¹⁵ と R¹⁶ は一緒になつて4員環または5員環炭化水素鎖を喪失し、これは1個または2個の酸素あるいは窒素原子によ

て加水分解させそして次に好ましくは約1000で好ましくはアルコール(例えばブタノール)のような不活性有機溶剤中で酸(例えば濃塩酸)と加熱して二重結合を環外から環内に移動させることによつて行なわれる。

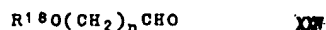
R¹が1~12個の炭素原子を有するアルキル基(R¹⁴ および R は先に定義した通りである)を喪失一般式XXの化合物は、カルボン酸の既知のエステル化法を適用または採用することによつて、R¹が水素原子を喪失一般式XXのカルボン酸をエステル化することによつて製造される。

すなわち、エステル化は、一般式



(式中、R⁵は先に定義した通りである)のアルコール(この過剰は溶剤媒体として用いてもよい)と、無機酸例えば塩酸または硫酸の存在下

つて中断されていてもよく、そのような追加の窒素原子が-N=または-N^{R¹⁷}(式中、R¹⁷はアルキル基を喪失す)の形態を有する場合には前記の炭化水素鎖中の炭素原子は場合によりそれぞれ1個または2個のアルキル基を有する)の化合物を、一般式



(式中、R¹⁸は水素原子であるかまたは非置換2-テトラヒドロピラニル基または例えば少くとも1個のアルキル基によつて置換された2-テトラヒドロピラニル基を喪失しそして R は先に定義した通りである)のアルデヒドと反応させることによつて製造される。反応は、不活性有機溶剤例えば芳香族炭化水素(例えばベンゼン)中で絶えず水を除去しながら好ましくは60°~1200で加熱させ、次いで酸性酸条件(例えば塩酸により)において好ましくは室温

に好ましくは500ないし1600の温度有利に反応混合物の還流温度で反応させるか、あるいはR¹が一般式-CHR¹⁹R²⁰(式中、R¹⁹およびR²⁰は同じかまたは異なつていてもよく、それぞれはアルキル基または好ましくは水素原子を喪失し、基-CHR¹⁹R²⁰中の炭素原子の総数は多くても12である)の基を喪失する場合、一般式



(式中、R¹⁹ および R²⁰ は先に定義した通りである)のジアゾアルカンと、不活性有機溶剤媒体好ましくはジアルキルエーテル(例えば、ジエチルエーテル)中で好ましくは室温で反応させることによつて行うことができる。

別法として、一般式XXのそのようなカルボン酸の銀塩は、一般式



(式中、Z¹はハロゲン原子を喪失しそしてR⁵は

先に定義した通りである)のハロゲン化アルキルと、場合により不活性有機溶剤例えば芳香族炭化水素(例えばベンゼン)の存在下に高められた温度例えば40°ないし110℃、有利には反応混合物の還流温度で、反応させることができる。

R¹が1~12個の炭素原子を有するアルキル基(は先に定義した通りである)を表わす一般式XXの化合物は、一般式XXのカルボン酸のエステル化について先に述べた方法を適用または採用することによつて、R¹が水素原子を表わす一般式XXのカルボン酸をエステル化することによつて製造してもよい。

R¹⁴が水素原子を表わす一般式XXの化合物は、R¹⁴がカルボン酸アシル基を表わす一般式XXの化合物の加水分解によつて、例えばアルカリ金属炭酸塩例えば炭酸ナトリウムを水性アルカノール媒体例えば水性メタノール中で作用させることによつて製造される。

前記の塩はそれ自体有用であるばかりではなく、例えば水および有機溶剤中の塩とものと酸との溶解度の差を利用して、当業者にとつてよく知られた技術によつて、もとの酸を精製するために用いることができる。もとの酸はそれらの塩から既知の方法によつて例えば無機酸例えば希塩酸と処理することによつて再生することができる。

この明細書において一般式IまたはXXの化合物について述べられる場合、それは前後関係でR¹が水素原子を表わす一般式IまたはXXの化合物の前記の塩についても言及するものであることを理解すべきである。

当業者によつて容易に理解されるように、前記のキラリテイ中心から生じる本発明の化合物および中間体の対掌体(エナンチオマー形)は、既知の方法を適用または採用することによつて

分離してもよい。例えばR¹が水素原子を表わす一般式IまたはXXの酸性化合物の対掌体は、光学的に活性な塩基と塩を生成させ、^{次いで}得られた一対のジアステレオ異性体を例えば適当な溶剤系から分別結晶によつて分離しそして次いで一般式IまたはXXの対掌酸の分離再生によつて分離してもよい。

一般式IおよびXX(式中、R¹は水素原子を表わす)のカルボン酸の塩は、カルボン酸の塩の製造のための既知の方法を適用または採用することによつて、例えば一般式IまたはXX(式中、R¹は水素原子を表わす)の化学量論量の酸と適当な塩基例えばアルカリまたはアルカリ土類金属水酸化物または炭酸塩、水酸化アンモニウム、アンモニアまたはアミンとを、適当な溶剤中でアルカリ金属塩を製造する場合は好ましくは水中でそしてアミン塩の場合は水またはイソプロパノール中で、反応させることによつて製造せしめられる。これらの塩は、溶剤の凍結乾燥によつてか、あるいは反応媒体中に十分に溶解しないならば必要により溶剤の一部を除去した後、^{次いで}に濾過によつて分離してもよい。

一般式VIの中間体の対掌体は、例えば一般式I-OH=CH-CH(OR⁶)-CR²R³R⁴ XXVII

(式中、R²、R³、R⁴およびR⁶は先に定義した通りである)の化合物の対掌体から、既知の方法を適用または採用することによつて、例えば前記のJ. Am. Chem. Soc. 第97巻(1975)第857~874頁および同第94巻(1972)第7210頁に記載された方法によつて製造することができる。

一般式XXVIIの化合物の対掌体(エナンチオマー

形)は、既知の方法例えば J. Am. Chem. Soc. 第 94 巻 (1972) 第 7827~7832 頁に記載された方法を適用または採用することによつて製造することができる。

一般式 XX の中間体の対掌体は、光学的に活性な試薬例えばヒドロキシルアミンの光学的に活性な類似体を用いてオキシムのような誘導体を生成させ、次いで得られた一対のジアステロオ異性体を例えば分別結晶またはクロマトグラフィーによつて分離しそして次いで一般式 XX の対掌中間体を既知の方法によつて分離再生することによつて分離することができる。適当な方法は Tetrahedron Letters (1973) 第 943~944 頁に記載された方法から採択することができる。

本明細書中で用いられる「既知の方法」なる語は、文献にこれまで用いられまたは記載され

た方法を意味する。

次の例は本発明の新規な化合物の製造を説明するものであり、そして参考例は例 1 で用いられる原料の製造を説明するものである。

例 1

ペンタン中の第 3 ブチルリチウムの溶液 (13.0 ml, 1.0 M) を、乾燥ジエチルエーテル (50 ml) 中の (±)-3-(1-エトキシ)エトキシ-1-ヨードトランス-オクト-1-エン (210 g) のかきまぜた溶液に、-70℃ ないし -80℃ で、乾燥アルゴン雰囲気中で、注射器を用いて急速に加えた。得られた混合物を -70℃ ないし -80℃ でさらに 2 時間かきまぜて溶液 A を得た。

その間、新たに蒸留したトリ-*n*-ブチルホスフィン (1.4 ml) を、乾燥ジエチルエーテル中のトリ-*n*-ブチルホスフィン-銅 (I) 灰化物

錯化合物 (2.22 g) の溶液に、乾燥窒素の雰囲気において、室温で注射器を用いて加えて溶液 B を得た。

溶液 B を注射器を用いて溶液 A に移し、得られた黄色の混合物を -70℃ ないし -80℃ で 50 分間かきまぜ、次に温度を -70℃ ないし -80℃ に維持しながら、乾燥ジエチルエーテル (60 ml) 中のメチル (±)-7-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-5-オキソシクロペン-1-エニル]ヘプタノエート (1.71 g) の溶液によつて注射器を用いて滴下処理した。得られた混合物を -70℃ ないし -80℃ で 1 時間かきまぜ、次に -80℃ ないし -23℃ まで温めそして -18℃ ないし -23℃ で 45 分間かきまぜた。次に、混合物を注射器を用いて硫酸アンモニウムの水溶液 (50 ml, 20% w/v) で滴下処理し、次に得られた混合物をジエチルエーテル

(100 ml) と冷水性硫酸アンモニウム溶液 (50 ml, 20% w/v) との混合物に注いだ。水性層を分離しそしてジエチルエーテルで 3 回抽出した。抽出物をエーテル層と一緒にし、水性硫酸アンモニウム溶液 (20% w/v) そして次に飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして真空中で蒸発 (温度を 40℃ 以下に保ちながら) させて淡褐色の油 (6.88 g) を得た。この褐色の油 (6.70 g) を、氷酢酸 (65 ml)、水 (35 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物で処理し、そして混合物を 40℃ に 20 時間放熱した。混合物を真空中 (温度を 40℃ 以下に維持しながら) で蒸発させた。トルエン (20 ml) を残留物に加えそして最終痕跡量の酢酸と水を除去するために混合物を再び蒸発させて残留物として淡褐色の油 (6.30 g) を得た。

この残留物の一部(240g)を、蒸留された酢酸エチルと蒸留されたシクロヘキサンの混合物(1:2容積比)で溶離して、シリカゲルカラム(140g)でクロマトグラフ処理してメチル7-(2-(3-ヒドロキシオクト-トランス-1-エニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソシクロペンチル)ヘプタノエートの2種のジアステレオ異性体成分を得た。

既知のプロスタグランジンとの類似性によつて、もとの物質に近い方の物質(25mg)(成分1a)は、(±)-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステル[NMR(ジューテロクロホルム中の約5% w/v溶液), 0.85~1.0δ, 1.05~1.95δ, 2.0~2.5δ, 2.5~2.9δ, 3.8~4.4δ および 5.4~5.8δ において多重線, 3.65δ において単一線]であると考えられた。成分

1a(25mg)を、ジクロルメタン-アセトン(7:3の容積比)の混合物で溶離してシリカゲル上の薄層クロマトグラフィによつてさらに精製しそして精製された生成物(7.3mg)を質量スペクトル(368で分子イオン, 297, 265および247で強イオン)によつて検査した。

カラムクロマトグラフのもとの物質から遠い方の物質(30mg)(成分1b)は(±)-(10Rおよび8,15R)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステルであると考えられた。

成分1bのNMRスペクトルは成分1aのものと同一であつた。成分1b(30mg)を、成分1aに対して用いたと同様な条件下で薄層クロマトグラフによつてさらに精製し、そして精製された生成物(10.5mg)に精製された成分1aと同一の質量スペクトルを有していた。

例 2

粗製の(±)-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステル(カラムクロマトグラフのもとの物質に近い方の物質として得られた)を先述した薄層クロマトグラフィによる精製工程の代りに前記の物質を石油エーテル(沸点60°~80°)と酢酸エチルとの混合物から結晶化させる工程を用いる以外には、例1に述べたと同様な操作を行つて、(±)-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステルが固体の形態(融点114°~117°)で得られた。

例 3

(±)-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁メチルエステル(14mg)、活性パン酵母(20

g)および水性磷酸塩緩衝液(20ml, pH7)の混合物を27℃で18時間一緒に振盪した。次に、混合物を濾過しそして残留物を酢酸エチルで徹底的に洗浄した。酢酸エチル相を分離しそして水性相を酢酸エチルで徹底的に抽出した。合した酢酸エチル相を水性塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させそして真空中で蒸発させて淡黄色の残留物(10mg)を得た。この残留物を、酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90% w/v 水性塩酸(40:40:1の容積比)の混合物で2度溶離させて、シリカゲル上の調製用(プレパラタイプ)薄層クロマトグラフィによつて精製して(±)-(10Rおよび8,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジンE₁(1.7mg)[NMR(ジューテロアセトン中の約2% w/v溶液), 0.8~1.0δ, 1.1~1.8δ, 1.85~2.35δ, 3.9~4.3δ, 5.4~5.75δで多重線]を得た。

参考例 1

水酢酸 (75 ml) 中の (出) - 7 - (1,2 - エポキシ - 5 - オキシシクロペンチル) - ヘプタン酸 (3.0 g) の溶液を 8 時間煮沸加熱した。次に、過剰の酢酸を真空中で除去して放冷時に結晶化する油を得た。水とエタノールとの混合物から再結晶を行つて (出) - 7 - (4 - アセトキシ - 5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル) - ヘプタン酸 (1.4 g) (融点 62°~65°C) を得た。

$C_{14}H_{20}O_5$ としての元素分析結果は次の通りである。

実測値 C 62.9%, H 7.8%

計算値 C 62.7%, H 7.5%

ジューテロクロホルム中の (出) - 7 - (4 - アセトキシ - 5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル) - ヘプタン酸の 10% 溶液の核磁気共鳴スペクトル (NMR) は次のピークを示した。2.45

た。混合物をクロロホルムで洗浄しそしてクロロホルムを捨てた。次に水溶液を氷酢酸によつて酸性にして pH3 にした。混合物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム抽出物を水洗しそして硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶剤を真空中で除去して、さらに精製することなしに (出) - 7 - (4 - アセトキシ - 5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル) - ヘプタン酸の製造に用いるのに十分純粋な (出) - 7 - (1,2 - エポキシ - 5 - オキシシクロペンチル) - ヘプタン酸 (1.60 g) を得た。

上記の製造に用いられる 7 - (5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル) - ヘプタン酸は次のようにして得られた。

8 N のジョーンズ試薬 [90 ml、三酸化クロム (24.0 g) を少量の水中に溶解し、濃硫酸 (20.7 ml) で注意深く処理しそして冷却しながら

および 300 において多重線 (J = 19 サイクル/秒 (環状メチレン基)、230 において三重線 (カルボキシ基に隣接する環状メチレン基)、210 において単一線 (アセトキシ基)、20~25 において多重線 (環に隣接する環状メチレン基))。

前記の製造で用いられる (出) - 7 - (1,2 - エポキシ - 5 - オキシシクロペンチル) - ヘプタン酸は次のようにして得られた。

メタノール (400 ml) 中の 7 - (5 - オキシシクロペンチ - 1 - エニル) - ヘプタン酸 (1.65 g) のかきまぜられた溶液を、水性過酸化水素溶液 (32 ml、100 容積当量) と 4 N 水酸化ナトリウム溶液 (28 ml) によつて 5°~10°C でゆつくり処理しそして室温に 18 時間放冷した。溶液を真空中で (約 100 ml の容積まで) 濃縮しそして次に水 (100 ml) を残留物に加え

ら水で 90 ml で希釈して製造される] を、アセトン (400 ml) 中の 2 - (7 - ヒドロキシヘプチル) - シクロペンチ - 2 - エノン (3.92 g) のかきまぜられた溶液に、10°~22°C でジョーンズ試薬を 1 滴加えることによつて生じた栗紅色が次の 1 滴を加える前に緑色に変化するような速度で加えた。次に、得られた混合物を 15°~20°C で 90 分間かきまぜた。反応混合物を沈殿したクロム塩を溶解するのに十分な水で希釈し次にジエチルエーテルで 4 回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物を水洗し、次に 2 N 水性炭酸ナトリウム溶液で 3 回抽出した。次に、一緒にした水溶液を濃塩酸の滴加によつて pH1 まで酸性にしそしてジエチルエーテルで 2 回抽出した。一緒にしたエーテル抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させそして真空中で蒸発させて放冷すると結晶する油を得た。石油エーテル

(沸点 $40^{\circ}\sim 60^{\circ}\text{C}$) とジエチルエーテルの混合物から再結晶させて 7-(5-オキソシクロペント-1-エニル)ヘプタン酸(28g)(融点 $41^{\circ}\sim 43^{\circ}\text{C}$)を得た。 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ としての元素分析結果は次の通りであつた。

実測値 C 68.1%, H 8.8%

計算値 C 68.5%, H 8.6%

前記の製造において出発原料として用いられる 2-(7-ヒドロキシヘプタール)シクロペント-2-エノン は次のようにして製造された。

ベンゼン(25ml)中の 7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘプタナール(22g)と 1-モルホリノシクロペンテンすなわちシクロペンタノンのモルホリンエナミン(21.4g)の混合物を窒素下で 12 時間逆流加熱させ、そして遊離される水をデーン-スタークヘッドで絶えず除去した。ベンゼン(10ml)そして次に

18%塩酸(28ml)を滴加し、そして混合物を 2 時間かきまぜた。有機層を分離しかつ蒸発させた。濃塩酸(72ml)およびブタノール(300ml)を残留物に加えた。混合物を 100°C で 1 時間加熱し次に溶液を濃縮して油を得た。ジエチルエーテルを加え、そしてエーテル溶液を水性重炭酸ナトリウム次に水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶剤を蒸発させそして残留物を減圧下で蒸留して 2-(7-ヒドロキシヘプタール)シクロペント-2-エノン(11.7g)[沸点 $125\sim 170^{\circ}\text{C}/0.15\text{mmHg}$, $n_D^{25}=1.490$, $\lambda_{\text{max}}228\text{m}\mu$ (エタノール)]を得た。

参考例 2

乾燥ジエチルエーテル(10ml)中の(出-7-[4-アセトキシ-5-オキソシクロペント-1-エニル]ヘプタン酸(1.0g、参考例 1 に述べたようにして製造される)の溶液を、乾燥

ジエチルエーテル(5ml)中のジアゾメタン(0.32g)の溶液で処理した。反応混合物を室温に 2.5 時間放置させた。ジエチルエーテルおよび過剰のジアゾメタンを真空中で除去してメチル(出-7-[4-アセトキシ-5-オキソシクロペント-1-エニル]ヘプタノエート(1.06g)を得た。 $\nu_{\text{max}}1740\text{cm}^{-1}$, 1720cm^{-1} , 1625cm^{-1} , 1380cm^{-1} , 1240cm^{-1} , λ_{max} (エタノール) $232\text{m}\mu$, NMR(ジューテロクロホルム中の約 10% 溶液), 7.28δ , $3.35\sim 2.7\delta$, $2.7\sim 2.2\delta$, $2.5\sim 2.0\delta$, $2.0\sim 1.05\delta$ で多重線, 5.15δ で二重線($J=3$ サイクル/秒および 7 サイクル/秒), 3.7δ および 2.1δ で単一線。

参考例 3

メチル(出-7-[4-アセトキシ-5-オキソシクロペント-1-エニル]ヘプタノエート(7.66g、参考例 2 で述べたようにして製造

される)をメタノール(100ml)中の炭酸ナトリウム(200g)および水(1ml)の混合物で処理しそして混合物を室温に 20 時間放置した。次にメタノールを温度を約 20°C に維持しながら真空中で蒸発させた。水(30ml)を残留物に加えて混合物をジエチルエーテルで 3 回抽出した。一緒にされたエーテル抽出物を飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させそして真空中で蒸発させて放熱時に固化する油を得た。固体を石油エーテル(沸点 $40^{\circ}\sim 60^{\circ}\text{C}$)とジエチルエーテルの混合物から再結晶させてメチル(出-7-[4-ヒドロキシ-5-オキソシクロペント-1-エニル]ヘプタノエート(2.21g)(融点 $62.5\sim 63.5^{\circ}\text{C}$)を得た。 $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ として元素分析結果は次の通りである。

実測値 C 65.0%, H 8.5%

計算値 C 65.0%、H 8.4%

参考例 4

例1における原料として用いられたメチル(4-7-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-5-オキソシクロペンチ-1-エニル]ヘプタノエートは、次のようにして製造された。

乾燥ジクロルメタン(5ml)中のp-トルエンスルホン酸(20g)の溶液を、温度を30℃以下に維持するために冷却して乾燥ジクロルメタン(20ml)中のメチル(4-7-[4-ヒドロキシ-5-オキソシクロペンチ-1-エニル]-ヘプタノエート(12g、参考例3で述べたようにして製造される)と2,3-ジヒドロピラン(0.48g)のかきまぜられた混合物に滴加した。1時間後、追加量の2,3-ジヒドロピラン(0.3g)を滴加しそして混合物をさらに1時間かきまぜた。ビリジン(100g)を加え、そして混

上は少なくとも1種の不活性希釈剤例えば炭酸カルシウム、じやがいもでんぷん、アルギン酸または乳糖と混合される。組成物はまた普通行なわれるように不活性希釈剤以外の追加物質例えばステアリン酸マグネシウムのような滑剤を含む。経口投与用の液体組成物は薬学的に許容し得る乳剤、懸濁液、シロップおよび当業界で普通に用いられる不活性希釈剤例えば水および液体パラフィンを含む。エリキシルを含む。不活性希釈剤の他に、そのような組成物はまた補助剤例えば湿潤剤および懸濁剤、甘味剤、調味剤、芳香剤および防腐剤を含むしてもよい。また、経口投与のための本発明による組成物は、希釈剤または賦形剤を添加または添加せずに1種またはそれ以上の活性物質を含む。ゼラチンのような吸収性物質のカプセルを含む。

合物を飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させそして真空中最終的には0.1mmHgおよび50℃で4時間蒸発させてさらに精製しなくても例1における原料として用いるのに十分純粋なメチル(4-7-[4-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-5-オキソシクロペンチ-1-エニル]ヘプタノエート(1.9g)を褐色の油の形態で得た。

本発明は一般式Iの前記の新規なシクロペンタン誘導体の少なくとも1種の化合物と薬学的担体または被膜からなる薬学的組成物をその範圍内に包含する。臨床的实施では本発明の新規な化合物は経口、直腸内、腔内または非経口的に投与するのが普通である。

経口投与用の固体組成物は圧縮錠、ビル、分散性粉末および顆粒を包含する。そのような固体組成物では、活性化合物の1種またはそれ以

腔内投与用の固体組成物は、自体既知の方法で調合されかつ1種またはそれ以上の活性化合物を含むベツサリを包含する。

直腸内投与用の固体組成物は、自体既知の方法で調合されかつ1種またはそれ以上の活性化合物を含む坐薬を包含する。

非経口投与用の本発明による製剤は、滅菌した水性または非水性溶液、懸濁液または乳剤を包含する。非水性溶剤または懸濁媒体の例はプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油およびオレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルである。また、これらの組成物は防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤のような補助剤を包含してもよい。それらは例えばバクテリア保持フィルターを通して通過することにより、組成物に殺菌剤を含ませることにより、照射により、また加

熱により凝固することができる。また、それらは凝固固体組成物の形態で製造することができ、これらは使用直前に凝固水またはいくつかの他の凝固注射媒体中に溶解することができる。

本発明の組成物中の活性成分の%を変えてもよく、それだけ望まれる治療効果を得るのに適した投薬形態が得られるような割合を構成すべきことが必要である。いくつかの単位投薬形態を大体同時に投与してもよいことは明らかである。一般に、注射による投与が必要とされる場合製剤は普通少くとも0.025重量%の活性物質を含有すべきであり、経口投与に対しては製剤は少くとも0.1重量%の活性物質を含有するのが普通である。用いられる投薬量は所望の治療効果、投与の経路および処置の持続に左右される。大人には、気管支拡張剤としては一般式Iの化合物をエアロゾル投与によつて0.02~2.0mg投薬し、

ライト噴霧器によつて噴霧して吸入に適した液体微粒子のエアロゾルにすることができる。噴霧されるべき溶液は希釈されるのが有利であり、そして溶液1ml当たり0.2~2.0mg好ましくは0.2~5.0mgの活性成分を含有する水溶液が特に適している。溶液は重亜硫酸ナトリウムのような安定剤およびそれに等張性を与える緩衝剤例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸を含有していてもよい。

また、活性成分は自己発射性薬学組成物から発生されるエアロゾルの形態で吸入によつて経口投与することもできる。この目的に適した組成物は、細分された形態すなわち好ましくは5ミクロン以下の平均粒度まで微粉化された形態で、活性成分を薬学的に許容し得る溶剤例えばエタノール（この溶剤は後記の揮発性液体発射剤中に活性成分を溶解する助けをする共溶剤で

降圧剤としては一般式Iの化合物を静脈内投与によつて体重1kg当たり0.0002~2.0mg好ましくは静脈内注入によつて体重1kg当たり毎分0.0001~1.0mgの割合で投薬し、胃酸分泌抑制剤としては一般式Iの化合物を経口により体重1kg当たり0.001~0.3mg投薬しそして陣痛刺激剤としては一般式Iの化合物を静脈内投与により体重1kg当たり0.01~1.0mg、好ましくは静脈内注入によつて体重1kg当たり毎分0.02~2.0mgの割合で投薬するのが普通である。必要により、これらの投薬量は必要に応じて繰り返してもよい。

一般式Iの化合物は正常の投与条件下でそれ自体気体ではない薬剤の吸入による投与に対してそれ自体既知の任意の方法によつて気管支拡張剤として経口により投与することができる。すなわち、適当な薬学的に許容し得る溶剤例えば水中の活性成分の溶液は、機械式噴霧器例えば

ある)中かあるいは薬学的に許容し得る懸濁剤または分散剤例えばオレイルアルコールのような脂肪族アルコール中に溶解または懸濁し、そして得られた溶液または懸濁液を薬学的に許容し得る揮発性液体発射剤と一緒に、容器中の揮発性発射剤によつて発生せられる圧力に断えるのに十分な適当な材料例えば金属、プラスチックまたはガラスでつくられている慣用の加圧容器に充填することによつて得ることができる。また、望ましいような薬学的に許容し得る気体を発射剤として用いてもよい。加圧容器には、制御された量の自己発射性エアロゾル組成物を1回の噴として分散する調整弁が付いていることが好ましい。

適当な揮発性液体発射剤は既知でありそして1~4個好ましくは1または2個の炭素原子を有するフルオロクロル化アルカン例えばジクロ

ルジフルオロメタン、ジクロルテトラフルオロエタン、トリクロルモノフルオロメタン、ジクロルモノフルオロメタンおよびモノクロルトリフルオロメタンを包含する。揮発性液体発射剤の蒸気圧は、21℃における1平方インチゲージ当り約25~65ポンドさらに詳しくは約30~55ポンドであることが好ましい。当技術分野でよく知られているように、種々の蒸気圧を有する揮発性液体発射剤は種々の割合で混合して満足のいくエアロゾルの製造に適當でかつ選択された容器に過した蒸気圧を有する発射剤を得ることができる。例えば、ジクロルジフルオロメタン(21℃における1平方インチゲージ当り85ポンドの蒸気圧)およびジクロルテトラフルオロエタン(21℃における1平方インチゲージ当り28ポンドの蒸気圧)を種々の割合で混合して2成分のものの中間の蒸気圧を有

する発射剤を得てもよく、例えば重量でそれぞれ38:62の割合のジクロルジフルオロメタンとジクロルテトラフルオロエタンの混合物は21℃で1平方インチゲージ当り53ポンドの蒸気圧を有する。

自己発射性薬学組成物は、必要量の活性成分を共溶剤中に溶解させるかあるいは必要量の活性成分を測定量の懸濁剤または分散剤と組合せることによつて製造することができる。次に、測定量のこの組成物を加圧容器として用いられるべき開放容器に入れる。次に容器およびその内容物を用いられる揮発性発射剤の沸騰温度以下に冷却する。次に、その沸騰温度以下に冷却される必要量の液体発射剤を加えてして容器の内容物を混合する。発射剤の沸騰温度以上に温度を上げないようにして、容器を必要な弁取付具でシールする。シールされた容器の温度を次

に内容物が完全に均質になるように振盪して室温まで上昇させて吸入用のエアロゾルを発生させるのに過した加圧容器を得る。別法として、活性成分または活性成分と懸濁剤または分散剤の組合せの共溶剤溶液を開放容器中に入れ、容器を弁でシールしそして液体発射剤を加圧下に導入する。

薬剤の投与のためにエアロゾルを発生させる自己発射性組成物を製造する手段は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号各明細書に詳細に記載されている。

本発明による自己発射性薬学組成物は、溶液または懸濁液1cc当り0.2~20mgさらに詳しくは0.2~5.0mgの活性成分を含有する。本発明によれば、エアロゾルを発生するために用いられる溶液および懸濁液のpHは3~8の範囲内に保つべきでありそして好ましくは活性成分の薬理

学的不活性を避けるためにそれを4℃またはそれ以下に保存すべきことが重要である。

本発明を実施するにあつて、吸入用のエアロゾルを製造する手段は活性成分の物理化学的性質に従つて選択すべきである。

本明細書中で溶剤、懸濁剤または分散剤、発射剤および気体に適用されるような「薬学的に許容し得る」なる語は、溶剤、懸濁剤または分散剤、吸入治療に適したエアロゾルに用いられる場合に非毒性である発射剤および気体を意味する。

エアロゾルは非常に狭い気管支に有効に分散させるために約10ミクロン以下好ましくは5ミクロン以下例えば0.5~3ミクロンの粒子サイズを有するのが非常に望ましい。投与は制御された量の活性成分を投与させることのできる装置によつて、例えば先に述べた調製弁によつ

て行われる。

次の例は本発明による薬学組成物を説明するものである。

例 4

(出-(10RおよびS,15S)-11-デオキシ-10-ヒドロキシプロスタグランジン B₁(300μg)をエタノール(1ml)中に溶解させ、併せて得られた溶液を炭酸ナトリウム(50μg)を含有する水溶液(12ml)に加えた。次に水性塩化ナトリウム溶液(0.9%w/v、2ml)を加えて最終容積を15mlにした。次に溶液をバクテリア保持フィルターに通して滅菌し、そして1.5mlずつ5mlのアンプルに入れて1アンプル当たり30μgのヘプタン酸誘導体(そのナトリウム塩の形態で)を得た。アンプルの内容物を凍結乾燥させ、併せてアンプルをシールした。適当な容積例えば2mlの滅菌水または生理食塩水中のアンプルの内容物は注射用の溶液となつた。